

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MELANOMES INTRA-MEDULLAIRES PRIMITIFS

(KASUISTISCHER BEITRAG
ZUR FRAGE DES PRIMAEREN INTRA-MEDULLAEREN MELANOMS)

THÈSE

PRÉSENTÉE À LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Hanspeter BRAND

de

Aarau

THÈSE NO 3554

St.Gallen
Schweizer & Co.

1977

EINLEITUNG

Die primären intramedullären Melanome gehören zu den seltensten Neubildungen des Rückenmarkes. Die erste Beschreibung eines primären Melanoms im Bereich des Zentralnervensystems stammt von Virchow 1859. Ray u.a. haben 1940 zusammen mit den eigenen Fällen auf die bisher in der Literatur bekannten Beobachtungen hingewiesen. Bergdahl u.a. erwähnten 1972 bisher insgesamt 100 Fälle von primären malignen Melanomen des ZNS. - Den ersten Fall eines intramedullär liegenden derartigen Tumors veröffentlichten 1906 Pick u.a. 1938 waren 6 derartige Fälle bekannt (Thörne), 1959 berichteten Hirano u.a. über insgesamt 25 in der Literatur beschriebene Fälle von primären Melanomen im Rückenmarksbereich, wobei sie einen eigenen Fall als 26. beifügten. In anbetracht der Seltenheit der primären Melanome des ZNS und insbesondere der primären intramedullären Melanome scheint uns die Publikation des nachfolgend beschriebenen Falles im Sinne eines kasuistischen Beitrages angezeigt, wobei im Anschluss an die Falldarstellung Probleme der Pathologie, der Diagnostik, der Therapie und der Prognose diskutiert werden.



FALLDARSTELLUNG

Pat. V.R., geboren 24.8.1900:

Familienanamnese: Keine auffälligen Pigmentnaevi, kein M. Recklinghausen bekannt.

Persönliche Anamnese:

Leichter Altersdiabetes, Katarakt bds.

Am 21.7.1970 im Anschluss an ungeschickte Bewegung plötzliche Schmerzen lumbal ohne Ausstrahlung. In den folgenden Stunden Verminderung der rohen Kraft in beiden Beinen. Die Pat. konnte die Beine nicht mehr heben, die Füße nur noch wenig bewegen. Urinretention. Notfallmässige Einweisung in eine neurochirurgische Klinik. Beim Eintritt bereits weitgehende Rückbildung der Symptomatologie. Nach 5 Stunden konnten neurologisch keine Ausfälle mehr beobachtet werden. Es wurde eine lumbosakrale Diskushernie mit vorübergehender Kompression der Cauda equina angenommen. Seit diesem Ereignis bemerkte die Pat. eine herabgesetzte Temperaturempfindung im linken Bein.

Am 25.5.1974 plötzlich gürtelförmige Schmerzen bds. auf Höhe von Th 10. Innerhalb weniger Minuten Lähmung im Bereich beider Beine, wobei links nur noch Zehenbewegung möglich war, rechts jedoch die Beweglichkeit vollständig ausfiel. Urinretention. Beim Eintritt 2 Stunden später leichte Besserung.

Neurostatus beim Eintritt: Motorische, rechtsbetonte Paraparese der Beine. Das Rechte kann nicht von der Unterlage abgehoben werden, links ist dies nur knapp möglich, PSR und ASR rechts lebhafter als links, Babinski rechts positiv. Verminderung der Schmerz- und Temperaturempfindung links von Th 11 an abwärts. Tastempfindung, Tiefensensibilität links nicht gestört. Ueberlaufblase.

Es handelte sich demnach um ein Brown- Séquard Syndrom rechts mit Niveau auf Höhe von Th 11.

Ergänzende Untersuchungen:

Liquor: Druck normal, Queckenstedt nur langsam ansteigend. Keine Zellen nachweisbar. Keine Tumorzellen. Glucose 60 mg%, Gesamteiweiss 48 mg%.

Röntgenaufnahmen:

BWS: Spondylosen und Osteochondrosen, diffuse Osteoporose.

LWS: Baastrup L3 - L5.

Becken: Osteoporose, bilaterale leichte Coxarthrose.

Thorax: Kein pathologischer Befund.

Duroliopaque Myelogramm vom 27.5.1974: Gute Durchgängigkeit der Kontrastmittelsäule im ganzen Spinalkanal. Kugelige Auftreibung des Rückenmarks rechts auf Höhe von TH 11. (Abb. 1)

Operation vom 29.5.1974:

Pathologie: Auf Höhe von Th 11 finden sich auffällig geschlängelte und weite Gefässe im Bereich der Pia, die gegen lateral rechts zu verlaufen. Dort ist das Rückenmark deutlich aufgetrieben, und die Oberfläche ist dunkelbraun verfärbt. Nach Inzision finden sich Blutkoagula, durchsetzt von dunkel verfärbten Gewebsbröckeln.

Operationstechnik: Laminektomie TH 10 bis Th 12. Nach Eröffnung der Dura Durchtrennung der Ligamenta denticulata kranial und kaudal der beschriebenen Läsion. Dorsolaterale Inzision, rechts 0,5 cm lang im Bereich des Rückenmarks. Absaugen der Blutkoagula und der dunkel verfärbten Gewebsbröckel. Wundverschluss und Offenlassen der Dura im Bereich der Läsion. (PD Dr. Probst, Neurochirurgie)

Histologische Untersuchung:

Zellenreiche Geschwulst, bestehend aus mittelgrossen, spindeligen Zellen mit wenig Cytoplasma und länglichen, chromatinreichen Kernen. Diese Elemente sind in sich durchflechtenden Bündeln angeordnet. Keine Mitosen.

Nur mässig ausgebildete Kernpolymorphie. Spezialfärbung für Melanin: Zahlreiche Tumorzellen enthalten im Cytoplasma reichlich Melaninpigmentgranula. Stellenweise gibt es auch extrazelluläre Pigmentanhäufungen. Die Retikulinfärbung ist negativ.

Beurteilung: Es handelt sich um ein malignes Melanom (Dr.Cessaga, Neuropathologie). (Abb. 2).

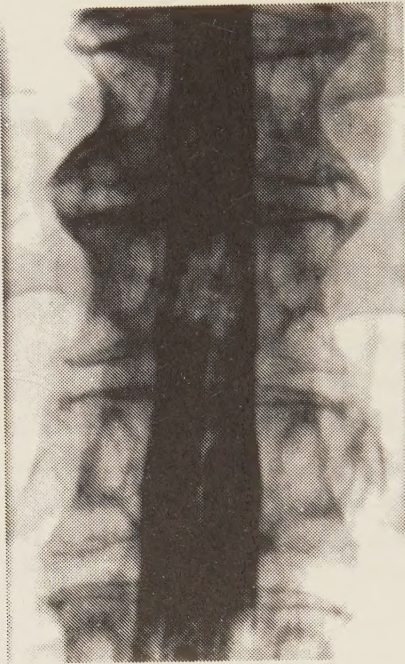


Abb. 1

Duroliopaquemyelogramm vom 27.5.74: Kugelige Auftreibung des Rückenmarkes auf Höhe von Th 11 rechts.

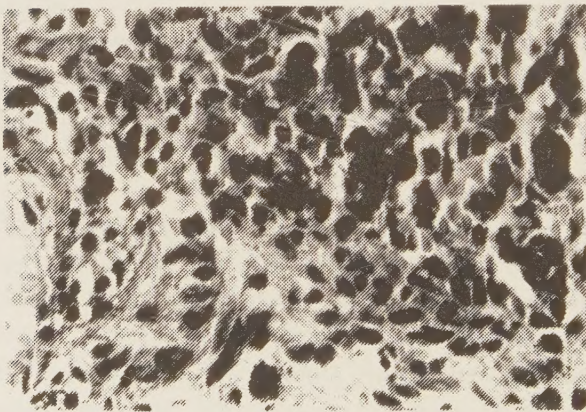


Abb. 2

Histologie: Malignes Melanom (Neuropathologie Aarau, Dr. Gessaga. Siehe Text).

Postoperativer Verlauf:

Rasche Erholung. Am 14. postoperativen Tag konnte die Pat. mobilisiert und in eine Rheumaklinik zur Rehabilitation verlegt werden. Blasenfunktion bereits normalisiert.

Weitere Abklärungen in der Zwischenzeit:

Ophthalmologische Untersuchung: Beginnende Linsentrübung bds. Kein Anhaltspunkt für ein Melanom im Bereiche der Netzhaut.

Dermatologische Untersuchung: Keine Anzeichen eines pigmentierten Tumors. Keine Veränderungen im Sinne eines M. Recklinghausen.

Melanintest im Urin: Negativ.

Letzter Neurostatus vom 24.5.1976: Die Pat. geht ohne Stock. Beim Positionsversuch noch leichtes Absinken des rechten Beines. Tonus und Reflexe unauffällig, kein Babinski. Hypalgesie und Thermohypästhesie links von L1 an abwärts.

Epikrise: 76 jährige Pat. mit schubweise auftretenden medullären Ausfällen. Beim 2. Schub Feststellen eines schweren Brown-Séquard Syndroms Th 11 rechts, verursacht durch ein malignes intramedulläres Melanom Th 11 rechts. Blutung in den Tumor. Pathologisch erweiterte Piagefäße in der Umgebung des Tumors. Nach makroskopisch radikaler Exstirpation fast vollständige neurologische Erholung. Klinisch kein Anhaltspunkt für ein anderes Melanom ausserhalb oder im Bereich des ZNS.

DISKUSSION

Nachfolgend werden die pathologischen, diagnostischen, therapeutischen und prognostischen Erkenntnisse in bezug auf diese seltenen Fälle kurz dargelegt.

1. Pathologie: Primäre Melanome des ZNS sind wie bereits in der Einleitung bemerkt, selten. Die spinalen Fälle sind noch seltener als die kranialen, wie Bergdahl u.a. 1972 ebenfalls zeigen konnten: Sie fanden bei 7 Pat. primäre Melanome im Bereich des Gehirns, bei 3 im Bereich des Rückenmarks. Bei beiden Lokalisationen können die Leptomeningen primär oder sekundär befallen sein. Es gibt auch rein leptomeningeale Formen, ohne Einwachsen ins Hirn- oder Rückenmarksgewebe. Ausserdem sind beschrieben vereinzelt Fälle von primären Melanomen im Wurzelbereich (Costabile 1976, Mandybur 1974). Beim Fall von Costabile handelte es sich um einen intraduralen, bei jenem von Mandybur um einen extraduralen Tumor im Wurzelbereich. Ueber besonders enge Beziehungen des Tumors zur Dura berichten v.a. Boit, Kawashina, Lindbom. Hirano u.a., haben bei der Autopsie von 26 Fällen mit primärem Melanom im Rückenmarksbereich folgendes festgestellt:

./.

Spinale Melanome Lokalisation nach Hirano u. a.:

<u>intramedullär</u>	Minimale Beteiligung der weichen Hirnhäute	8
<u>intra- und extramedullär</u>		3
<u>leptomeningeal</u>		10
<u>Dura</u>		4 (wovon 2 intra- und 2 extradurale)
<u>Intramedullär, Leptomeninx + Dura</u>		1

Als Ausgangspunkt der primären Melanome im Bereich des ZNS werden heute von der Mehrzahl der Autoren die melaninhaltigen Chromatophoren der weichen Hirnhäute angenommen. Intrazerebrale und intramedulläre Tumoren entwickeln sich nach der Auffassung von Broniatowski aus melaninhaltigen Zellen, die zusammen mit den pialen Gefäßsscheiden ins Gehirn, bzw. ins RM eindringen. Diskutiert werden von einzelnen Autoren andere Ausgangspunkte, so beispielsweise von Masson 1926 die Nervenscheidenzellen (Schwann'sche Zellen und Abkömmlinge). Diese Meinung hatte auch Feyrter 1948.

2. Symptomatologie Diagnostik und Differenzialdiagnose

2.1 Klinische Symptome:

2.1.1 Bei der vorwiegend leptomeningealen Form stehen Kopfschmerzen, Erbrechen, Doppeltsehen, Meningismus,

Nervenausfälle, Rumpfataxie, Stauungspapillen und psychoorganische Veränderungen im Vordergrund.

2.1.2 Intrazerebrale Tumoren können neben Hirndruckzeichen fokale Ausfälle sowie symptomatische epileptische Anfälle verursachen.

2.1.3 Bei der spinalen Lokalisation sind möglich radikuläre Reiz- und Ausfallserscheinungen, ferner die medullären Syndrome. Für eine medulläre Schädigung sprechen die Kombination von Pyramidenbahnzeichen mit dissoziierter Empfindungsstörung, allenfalls ein sensibles Niveau.

2.2 Ergänzende Untersuchungen:

2.2.1 Liquor: Besonders häufig werden beschrieben Zellvermehrungen, ev. Nachweis von Tumorzellen, Xanthochromie, Eiweisserhöhungen. Bei der vorwiegend leptomeningealen Form der Liquorzucker leicht vermindert. Bei dieser Form soll der Melaninnachweis im Liquor (Thormälén'sche Reaktion) besonders oft möglich sein. Nach Budka ist entscheidend für die Diagnostik v.a. die Cytologie. Nur so können von der leptomeningealen Form die diffuse Karzinomatose der Meningen bzw. die Meningitis abgegrenzt werden. Bei den umschriebenen primären Melanomen ist präoperativ eine Artdiagnose auf Grund des Liquorbefundes meistens nicht möglich. Bei einem Fall von King und Probst wurde die Diagnose präoperativ gestellt. Es handelte sich um einen umschriebenen spinalen Tumor. Bei unserer Pat. war eine präoperative Artdiagnose nicht möglich. Es konnten im Liquor keine Tumorzellen gefunden werden, der Liquor war nicht verfärbt.

Die Thormälén'sche Reaktion haben wir präoperativ nicht durchgeführt.

2.2.2 Radiologische Abklärung: Es können bei einem langsam wachsenden, umschriebenen Tumor Knochenarrosionen sichtbar sein. Dies hat Costabile bei einem Fall von Melanom auf Höhe der Wurzel S1 beobachtet. Entscheidend ist aber doch praktisch immer die Untersuchung mit Kontrastmitteln. Bei unserer Pat. sprach das Duroliopaque-Myelogramm für eine intramedulläre Lokalisation.

2.3 Zur Differenzialdiagnose:

Die Differenzialdiagnose kann schwierig sein sowohl von der klinischen Symptomatologie her als auch von seiten des Operationsbefundes bzw. der Histologie.

Schwierigkeiten ergeben sich klinisch bei intramedullärer Lokalisation, wenn ein wellenförmiger oder akut apoplektiformer Verlauf vorliegt. Unsere Pat. erkrankte in Form von 2 akut aufgetretenen Schüben, wobei es nach dem 1. Schub zu einer praktisch vollständigen Zurückbildung der Symptome kam. Pathogenetisch kommen bei diesem Verlauf in Frage: 1. Rezidivierende, kleine Blutungen in den Tumor, wobei ev. nach Durchbruch der Blutung in den Subarachnoidalraum eine Entlastung eintritt. 2. können vorübergehend Ausfälle auftreten infolge medullärer Mangel durchblutung in der Umgebung von pathologischen Gefäßen (Steal Syndrom). Bei unserer Pat. lagen pathologisch erweiterte Gefäße im Bereich der Pia vor. Wir haben bei 2 Pat. mit stark vaskularisierten, intradural gelegenen Meningeomen einen schubweisen Verlauf beobachtet über viele Jahre, wobei dieser Verlauf Anlass zur Fehldiagnose "Multiple Sklerose" gab.

Vom Operationsbefund her können sich differenzialdiagnostische Schwierigkeiten ergeben. Hier ist die Histologie entscheidend. Die Schwierigkeiten entstehen v.a. dadurch, dass der Tumor nicht selten den Aspekt einer Gefässmissbildung bietet (Forbes u.a.) Ausserdem kann das Tumorgewebe makroskopisch der Entdeckung entgehen, wenn gleichzeitig eine intramedulläre Blutung vorliegt. So war beim Fall von De Blasi u.a. ein intramedulläres Hämatom augenfällig. Die Histologie ergab im entnommenen Gewebe nichts Auffälliges, sodass erst bei der Autopsie die Diagnose eines primären intramedullären Melanoms gestellt werden konnte.

Differenzialdiagnostische Schwierigkeiten von seiten der Histologie sind möglich, weil es andere melaninhaltige Tumoren gibt. So haben Hirano u.a. 2 Fälle beschrieben, bei denen die Möglichkeit eines primären Melanoms des ZNS zwar diskutiert wird, bei denen aber auf Grund des histologischen Befundes eher an ein melaninhaltiges Meningeom gedacht wird.

Um die Diagnose eines primär im ZNS entstandenen Melanoms zu stellen und um eine Melanommetastase mit praktischer Sicherheit ausschliessen zu können, müssen bestimmte Kriterien erfüllt sein:

1. Es dürfen keine Melanome im Bereiche anderer Körperorgane nachweisbar sein, besonders im Bereich der Haut und der Augen. Dabei ergibt sich autoptisch eine grössere Sicherheit als klinisch. Wenn die Autopsie als *Conditio sine qua non* für die Diagnose eines primären Melanoms im Rückenmarksbereich angenommen wird, erfüllen von den 26 Fällen, die Hirano u.a. publiziert haben noch 9 diesen Anspruch.

Allerdings ergibt sich hier folgendes Problem:
Extrakranielle Metastasen eines primär im ZNS entstandenen Melanoms scheinen doch möglich zu sein, im Gegensatz zur Annahme von Zülch, der schreibt: Metastasen in andere Organe scheinen nicht vorzukommen. Bergdahl u.a. haben bei einem derartigen Melanom mit zerebraler Lokalisation eine Lebermetastase gefunden, Hirano u.a. haben in 2 spinalen Fällen Metastasen im Bereich von Lungen, Leber, Uterus, Milz nachgewiesen.

2. Lubarsch und Jütte fordern das Fehlen irgendwelcher pigmentierter Körpertumoren. Hier ergeben sich jedoch Schwierigkeiten bei gleichzeitigem Vorliegen eines M. Recklinghausen. - 1935 hatte von Bogaert eine Gruppe von Melanoblastomen der weichen Hirnhäute beschrieben, welche mit harmlosen Pigmentnaevi der Haut kombiniert waren. (Neurocutane Melanose). Primär multiples Wachstum sowie alle Uebergänge von gutartigen zu bösartigen Tumoren wurden beobachtet.
3. Ein von Anfang an multiples Wachstum von primären Melanoblastomen des ZNS scheint nach Jacob möglich zu sein. Allerdings ist zu beachten, dass primäre Melanome des ZNS im Subarachnoidalraum sich metastatisch ausbreiten können (siehe unten).

Zusammenfassend können wir bezüglich unserer Beobachtung festhalten: Der gute Allgemeinzustand, das Fehlen von Pigmenttumoren im Bereich von Augen und Haut, das Fehlen von Melanin im Urin sprechen für ein primär im Bereich des Rückenmarkes entstandenes Melanom. Diese Annahme ist sehr wahrscheinlich, jedoch nicht absolut sicher in unserem Fall.

3. Therapie

Bei umschriebenen operativ zugänglichen solitären Melanomen ist eine Radikaloperation indiziert. Dies gelingt nicht immer. Bei den von Hirano u.a. beschriebenen 26 spinalen Fällen wurden 14 Exstirpationen durchgeführt. Total entfernt wurden nur 4 extramedulläre Tumoren. Bei intramedullärer Lokalisation ist die mikrochirurgische Methode überlegen.

Eine Radiotherapie haben wir in unserem Falle nicht durchgeführt, um nicht zusätzlich eine Myelopathie im Sinne einer Spätkomplikation zu provozieren. Die Resultate der Röntgentherapie bei Melanomen sind erfahrungsgemäss ohnehin schlecht (Hirano u.a., Björkstén, Forbes u.a., Kissel u.a., Lamartine de Assis u.a.).

4. Verlauf und Prognose, Frage der Malignität

Schon präoperativ sind langsame Verläufe möglich. Die ersten Symptome in unserem Fall traten 4 Jahre vor der Operation in Erscheinung. Hirano u.a. beobachteten bei ihren 26 spinalen Fällen durchschnittlich während 6 Monaten neurologische Symptome, wobei die zeitliche Streuung jedoch recht gross war: 3 Wochen bis 2 Jahre. Wie bereits erwähnt kann es aber schon präoperativ zu einem foudroyanten Verlauf kommen, beispielsweise apoplektiform. Dieser sehr rasche Verlauf muss aber nicht unbedingt für Malignität sprechen, sondern kann andere Gründe haben (siehe oben).

Vom Malignitätsgrad aus gesehen werden die primären Melanoblastome des ZNS wie folgt eingeteilt:

1. Primär sarkomatös entartete Melanoblastome
2. Gutartige Melanoblastome

Die Gutartigen sind seltener als die Bösartigen.

Ueber einen gutartigen Verlauf hat von Urbanek 1942 berichtet. Auch Melanome der Haut sind im Prinzip maligne, aber viele verhalten sich ruhig über Jahre. Bischof hat schon 1961 klinisch gutartige Verläufe bei Melanoblastomen wie auch Retothelsarkomen, Spindelzellsarkomen u.a. beobachtet.

Bei unserer Pat. liegt bis jetzt ein gutartiger Verlauf vor, indem die ersten Symptome 4 Jahre vor der Operation sich manifestierten und es ihr auch jetzt, 2 Jahre nach der Operation, sehr gut geht.

Die bösartigen Verläufe sind jedoch häufig. Nach Budka überleben nur einzelne Fälle nach Exstirpation länger als 5 Jahre. Die durchschnittliche Ueberlebenszeit bei den primären Melanomen des ZNS beträgt nach diesem Autor nur 1 Monat. Bergdahl u.a. weisen darauf hin, dass bei ihren Fällen die Ueberlebenszeit bei Lokalisation im Bereich der Leptomeningen und des Hirngewebes nur 2 Wochen bis 7 Monate beträgt, bei Lokalisation im Bereich der Leptomeningen und des RM aber 12 Monate bis 2 Jahre und 9 Monate. Hirano u.a. haben bei ihren spinalen Fällen weniger gute Resultate beobachtet: Ohne Tumorentfernung lebten 11 Pat. durchschnittlich 2 Monate, bei partieller Tumorentfernung lebten 7 Pat. 1 bis 10 Monate.

Die Prognose hängt v.a. ab vom Ausmass und von der Geschwindigkeit der Metastasierung im Subarachnoidalraum. Die vereinzelt beobachteten extrakranialen Metastasen hingegen fallen praktisch nicht ins Gewicht. Der histologische Befund scheint prognostisch nur von beschränktem Wert zu sein (siehe eigener Fall).

Insgesamt gesehen ist somit bei der Mehrzahl der Fälle vom primären Melanom des ZNS die Prognose schlecht. Bei den spinalen scheint sie etwas besser zu sein als bei den cerebralen. Es gibt aber Patienten mit benignem Verlauf.

LITERATUR

Bergdahl L., Boquist L., Liliequist B., Thulin C.-A., Tovi D.: Primary Malignant Melanoma of the Central Nervous System. Acta Neurochir. 26, 139, 1972.

Bischof R.: Zur Differenzierung der Sarkome im Spinalkanal. Inaug. Diss. Köln, 1960.

Björkesten G.: Primary melanoma of the leptomeninges. Acta Psychiat. Neurol. 24, 307, 1949.

Boit H.: Ein Fall von Chromatophoroma durae matris spinalis. Frankfurt. Z. Path. 1, 248, 1907.

Broniatowski J.: Diss. Zürich, 1911.

Budka H., Pantucek F.: Primäre diffuse Melanoblastosen. Neurochirurgia 16/3, 90, 1973.

Costabile G.: Persönliche Mitteilung, 1976.

De Blasi A.: Un melanosarcoma primitivo del midollo spinale. Pathologica 22, 606, 1930.

Feyrter F.: Ueber die Neurinome und Neurofibromatose nach Untersuchungen am menschlichen Magen- Darmschlauch. Wien: Wilhelm Maudrich, 1948.

Forbes W., Maloney A.F.J.: Primary melanomatosis of the leptomeninx. J. Path. Bact. 62, 403, 1950.

Hirano A., Carton Ch.A.: Primary Malignant Melanoma of the Spinal Cord. J. Neurosurg 17, 935, 1960.

Jacob H.: Diffuse melanotische Geschwulstbildung der weichen Hirnhäute. Dtsch. Z. Nervenheilk. 133, 167, 1934.

Jütte H.: 2 Fälle von Melanocytoblastom des Gehirns. Virchows Arch. 304, 296, 1939.

Kawashina K.: Ueber ein Sarkom der Dura mater spinalis und dessen Dissemination im Meningealraum mit diffuser Pigmentation der Leptomeningen. Virchows Arch. 201, 297, 1910.

King A.B., Propst H.D.: Melanomas of the central nervous system: description of a primary spinal cord melanoma. Guthrie Clin. Bull. 21, 19, 1951.

Kissel P., Rousseaux R., Beau A., Midon J., Arnould G.: Mélanome méningé primitif à localisation bulbo cervicale. Rev. neurol. 82, 385, 1950.

Lamartine de Assis J., De Luccia C.: Síndrome de cauda equina produzida por melanoma. Arq. Neuropsiquiat. 9, 165, 1951.

Lindbom O.: A case of Chromatophoroma Durae Matris Spinalis. Hygica 74, 178, 1912.

Lubarsch E. zit. Jütte H.: Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. In Handbuch der Neurochirurgie III, Springer 1956.

Mandibur Th.: Melanotic nerve sheath tumors. J. Neurosurg. 41, 187, 1974.

Masson P.: Les naevi pigmentaires; tumeurs nerveuses. Ann. d' Anat. path. 3, 884, 1906.

Pick L.: Ein Chromatophorom des Rückenmarkes. Berl. klin. Wschr. 43, 884, 1906.

Ray B.S., Foot N.C.: Primary Melanotic Tumors of the Meninges: Resemblance to Meningiomas. Arch. Neurol. Psychiat. 44, 104, 1940.

Urbanek K.: Zur Kenntnis der gutartigen Melanome des Gehirns. Z. Neurol. 175, 459, 1943.

Van Bogaert L., Verbrugge J.: Sur un méningioblastome rachidien à inclusions mélaniques. J. belge Neurol. Psychiat. 33, 813, 1933.

Virchow R.: Pigment und diffuse Melanose der Arachnoidea. Virchows Arch. 16, 180, 1859.

von Thörne H.: Ein peritheliales Melanoblastom im Rückenmark. Zbl. Allg. Pathol. u. Pathol Anat. 7, 241, 1938.

Zülch K.J.: Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. In: Handbuch der Neurochirurgie III, 493, Springer 1956.

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur

ALOYS WERNER

autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 3 décembre 1976

Le doyen :

MARCEL JENNY